

GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

An:

siehe Formular PCT/ISA/220

PCT

SCHRIFTLICHER BESCHEID DER INTERNATIONALEN RECHERCHENBEHÖRDE (Regel 43bis.1 PCT)

Absendedatum

(Tag/Monat/Jahr) siehe Formular PCT/ISA/210 (Blatt 2)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
siehe Formular PCT/ISA/220

WEITERES VORGEHEN

siehe Punkt 2 unten

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/009729

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)
09.09.2005

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
14.09.2004

Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK
C07K14/745

Anmelder
BIOTEST AG

1. Dieser Bescheid enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- ☒ Feld Nr. I Grundlage des Bescheids
- ☐ Feld Nr. II Priorität
- ☐ Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- ☐ Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- ☒ Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Regel 43bis.1(a)(i) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- ☐ Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen
- ☐ Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- ☒ Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

2. WEITERES VORGEHEN

Wird ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung gestellt, so gilt dieser Bescheid als schriftlicher Bescheid der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde ("IPEA"); dies trifft nicht zu, wenn der Anmelder eine andere Behörde als diese als IPEA wählt und die gewählte IPEA dem Internationale Büro nach Regel 66.1bis b) mitgeteilt hat, daß schriftliche Bescheide dieser Internationalen Recherchenbehörde nicht anerkannt werden.

Wenn dieser Bescheid wie oben vorgesehen als schriftlicher Bescheid der IPEA gilt, so ist der Anmelder aufgefordert, bei der IPEA vor Ablauf von 3 Monaten ab dem Tag, an dem das Formblatt PCT/ISA/220 abgesandt wurde oder vor Ablauf von 22 Monaten ab dem Prioritätsdatum, je nachdem, welche Frist später abläuft, eine schriftliche Stellungnahme und, wo dies angebracht ist, Änderungen einzureichen.

Weitere Optionen siehe Formblatt PCT/ISA/220.

3. Nähere Einzelheiten siehe die Anmerkungen zu Formblatt PCT/ISA/220.

Name und Postanschrift der mit der internationalen
Recherchenbehörde



Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Strobel, A

Tel. +49 89 2399-7362



Feld Nr. I Grundlage des Bescheids

1. Hinsichtlich der **Sprache** ist der Bescheid auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache erstellt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
 - ☐ Der Bescheid ist auf der Grundlage einer Übersetzung aus der Originalsprache in die folgende Sprache erstellt worden, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (gemäß Regeln 12.3 und 23.1 b)).
2. Hinsichtlich der **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz**, die in der internationalen Anmeldung offenbart wurde und für die beanspruchte Erfindung erforderlich ist, ist der Bescheid auf folgender Grundlage erstellt worden:
 - a. Art des Materials
 - ☐ Sequenzprotokoll
 - ☐ Tabelle(n) zum Sequenzprotokoll
 - b. Form des Materials
 - ☐ in schriftlicher Form
 - ☐ in computerlesbarer Form
 - c. Zeitpunkt der Einreichung
 - ☐ in der eingereichten internationalen Anmeldung enthalten
 - ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht
 - ☐ bei der Behörde nachträglich für die Zwecke der Recherche eingereicht
3. ☐ Wurden mehr als eine Version oder Kopie eines Sequenzprotokolls und/oder einer dazugehörigen Tabelle eingereicht, so sind zusätzlich die erforderlichen Erklärungen, daß die Information in den nachgereichten oder zusätzlichen Kopien mit der Information in der Anmeldung in der eingereichten Fassung übereinstimmt bzw. nicht über sie hinausgeht, vorgelegt worden.
4. Zusätzliche Bemerkungen:

**Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Regel 43bis.1(a)(i) hinsichtlich der Neuheit, der
erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur
Stützung dieser Feststellung**

1. Feststellung

Neuheit	Ja: Ansprüche 4,7-10,12-18 Nein: Ansprüche 1-3,5,6,11,19-24
Erfinderische Tätigkeit	Ja: Ansprüche Nein: Ansprüche 1-24
Gewerbliche Anwendbarkeit	Ja: Ansprüche: 1-24 Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

siehe Beiblatt

Zu Punkt V.

- 1 Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:
- D1 : FEDERICI AUGUSTO B: "The factor VIII/von Willebrand factor complex: basic and clinical issues." HAEMATOLOGICA. JUN 2003, Bd. 88, Nr. 6, Juni 2003 (2003-06), Seite EREP02, XP002356462 ISSN: 1592-8721
 - D2 : US 5 128 245 A (GREENBERG ET AL) 7. Juli 1992 (1992-07-07)
 - D3: GORMAN J J ET AL: "STUDIES ON THE STRUCTURE AND SUBUNIT COMPOSITION OF HUMAN ANTI HEMOPHILIC FACTOR" THROMBOSIS RESEARCH, Bd. 12, Nr. 2, 1978, Seiten 341-352, XP002356463 ISSN: 0049-3848
 - D4 : SAUNDRY R H ET AL: "CHROMATOGRAPHY OF VWF ON DEXTRAN SULFATE SEPHAROSE" THROMBOSIS RESEARCH, Bd. 48, Nr. 6, 1987, Seiten 641-652, XP002356464 ISSN: 0049-3848
 - D5: BARINGTON K A ET AL: "A VERY-HIGH-PURITY VON WILLEBRAND FACTOR PREPARATION CONTAINING HIGH-MOLECULAR-WEIGHT MULTIMERS" VOX SANGUINIS, S. KARGER AG, BASEL, CH, Bd. 76, März 1999 (1999-03), Seiten 85-89, XP000971400 ISSN: 0042-9007
 - D6: BURNOUF-RADOSEVICH M ET AL: "CHROMATOGRAPHIC PREPARATION OF A THERAPEUTIC HIGHLY PURIFIED VON WILLEBRAND FACTOR CONCENTRATE FROM HUMAN CRYOPRECIPITATE" VOX SANGUINIS, S. KARGER AG, BASEL, CH, Bd. 62, Nr. 1, 1992, Seiten 1-11, XP009045809 ISSN: 0042-9007

2. Neuheit (Artikel 33(2) PCT)

- 2.1 D3 als nächster Stand der Technik beschreibt die chromatographische Aufreinigung eines Komplexes aus humanem Faktor VIII - VWF aus Plasma durch eine Kombination von chromatographischen Schritten, darunter eine HA-Säulenchromatographie mit einem Na-Phosphat Puffer pH 6,8. Tabelle 1 und Abbildung 2 zeigen die Ausbeuten und chromatographischen Bedingungen, u.a. von VIIIIR-ag, also VWF.

Auf Seite 344, letzter Absatz, wird zu Abbildung 2 erläutert, daß Ristocetin-Kofaktor (d.h. eine VWF-Aktivität) mit VIIIIR-ag (VWF) und VIIIc (Faktor VIII) koeluiert. Der Abbildung 2 selbst ist zu entnehmen, daß durch die Hydroxylapatitchromatographie

eine gewisse Anreicherung von VWF stattfindet (VWF-haltige Fraktionen Röhrchennummern ca. 30-40, während proteinhaltige Fraktionen bis knapp Röhrchennummer 50 eluieren).

Damit erfolgt in D3 eine Anreicherung von VWF durch Hydroxylapatitchromatographie mit entsprechender Erhöhung der spezifischen Aktivität. D3 ist somit neuheitsschädlich für Ansprüche 1-3, 5, 6, 11, und 19-21 (Nichterfüllung des Artikels 33(2) PCT).

D2, Spalte 6, Zeilen 42 bis 60, zerstört die Neuheit des Anspruchs 18, weil D2 die Verwendung von Ha zur Aufreinigung von VWF offenbart.

D1, Seiten 8-9 mit Tabellen 3 und 4 offenbart Zusammensetzungen, die VWF enthalten. D4, Abstract und Seite 643, letzter Absatz, offenbart Zusammensetzungen, die VWF enthalten. Damit ist Anspruch 21 nicht neu (Nichterfüllung des Artikels 33(2) PCT).

D6 offenbart z.B. in Tabelle 1 Zusammensetzungen, die VWF mit einer Aktivität von 345 U CBA/mg enthalten. D7 wird als neuheitsschädlich für Ansprüche 22 und 23 angesehen (s. auch Bemerkung unter Punkt VIII).

D6 offenbart ebenfalls, daß diese Zusammensetzungen als therapeutische VWF-Lösungen zur Behandlung von VW-Syndrom eingesetzt werden (D7, Seite 2, rechte Spalte, zweiter Absatz). Damit ist Anspruch 24 nicht neu gegenüber D7.

2. Die zusätzlichen Merkmale der abhängigen Ansprüche 4, 7-10 und 12-18 sind entweder trivial, gewöhnlich für das Fachgebiet oder liegen innerhalb der Kompetenz eines Fachmanns, der den im Recherchenbericht und unter angeführten Stand der Technik zu verbessern sucht. **Deshalb enthalten besagte Ansprüche keine erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT).**

Zu Punkt VIII

Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Klarheit der Ansprüche 1-24

Der gesamte Anspruchssatz bezieht sich auf VWF mit "hoher" bzw. "niedriger Aktivität". Diese Definition der Aktivität ist rein subjektiv und ermöglicht es dem Fachmann nicht, eindeutig zu bestimmen, ab wann eine Aktivität hoch bzw. niedrig ist. Hinzu kommt, daß die Aktivität als solche nicht in den Ansprüchen definiert ist. Dies erscheint jedoch nötig,

weil VWF verschiedene Aktivitäten aufweist.

Aus diesem Grund erfüllen die Ansprüche 1-24 nicht die Erfordernisse von Artikel 6 PCT. Dies gilt auch für Ansprüche 22 und 23, die sich auf VWF Antigene mit einer spezifischen Aktivität von "mindestens 120 E/mg" beziehen. Hier erscheint es unklar, was mit der willkürlichen Bezeichnung "120E" gemeint sein kann. Zwar offenbart die Beschreibung auf Seite 14, 3. Absatz, daß die VWF-Aktivität als Ristocetin-Cofaktor-Aktivität gemessen wurde, aber auch im Lichte dieses Absatzes kann der Fachmann ohne assay-spezifische Parameterangaben der Versuchsbedingungen (Temperatur, Standards, Chemikalien etc.) den Ansprüchen 22 und 23 keine nachvollziehbaren Merkmale einer bestimmten Aktivität zuordnen. Es ist in diesem Zusammenhang bekannt, daß die Abstimmung und Herstellung der Vergleichbarkeit von Labormeißwerten bezüglich Aktivitäts- und Mengenbestimmungen gerade im Hinblick auf Serumproteine eine enorm komplexe Aufgabe darstellen. Dies wird u.a. in den durch die IUPAC und WHO koordinierten internationalen Anstrengungen deutlich, die Meßmethoden und Größenangaben zu standardisieren. Die in den Ansprüchen angegebenen Aktivitätsparameter genügen diesen erforderlichen Standardisierungen nicht.

Im übrigen fehlen zur genaueren Definition der VWF-Spezies, die Gegenstand der Verfahrensansprüche sind, aber natürlich auch als Produkte beansprucht werden, strukturelle technische Merkmale, wie sie z.B. auf Seite 2, erster Absatz der Beschreibung dargelegt sind. In dieser Passage wird nämlich präzisiert, daß die Verfahren der Erfindung zur Trennung von hochmolekularen VWF-Spezies von niedermolekularen (Dimere-Tetramere) dienen.

Der entsprechende Einwand gilt unter Artikel 5 PCT auch für die Aktivitätsangaben von VWF in der gesamten Beschreibung.

Besagte Einwände unter Artikeln 5 und 6 PCT bewirken, daß die in E/mg ausgedrückten spezifischen Aktivitäten der beanspruchten VWF enthaltenden Zusammensetzungen nicht als Abgrenzung gegenüber dem Stand der Technik aufgefaßt werden können. Dies führt zu einem Teil der Neuheitseinwände unter Punkt V.